



## Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et de ses controverses

**S**elon les résultats colligés par l'OMS relatifs à la couverture vaccinale du programme élargi des vaccinations (PEV), la vaccination antituberculeuse par le BCG représente la plus fréquemment effectuée. Cela, malgré l'existence, tout au long de son histoire, de débats et de controverses passionnés sur son innocuité et son efficacité. L'importance de la résurgence de la tuberculose-maladie ces dernières années, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays sous-développés, a suscité la réévaluation de l'efficacité vaccinale et la renaissance de recherches sur la tuberculose et sur sa prévention vaccinale. Le faible niveau des connaissances sur la physiopathologie moléculaire de la maladie, sur les mécanismes immunitaires associés à la protection et donc sur les marqueurs utilisables comme témoins de l'acquisition d'une réponse immune a laissé le champ libre aux interprétations plus ou moins erronées des variabilités d'efficacité vaccinale évaluées dans les essais cliniques.

### Historique du BCG

Celui-ci se divise en trois parties, arbitrairement séparées: la première concerne les événements contemporains d'Albert Calmette, la seconde a trait aux développements survenus entre sa mort (1933) et les résultats publiés de l'essai de Chingleput

(1980); enfin, le dernier correspond à l'histoire moderne du BCG.

### De 1900 à 1933 : l'œuvre de Calmette

En 1894, Albert Calmette fut nommé Directeur du nouvel Institut Pasteur de Lille, où il se préoccupa de la situation catastrophique de la population très touchée par la tuberculose, créant en 1901 les premières structures de prise en charge des patients sous la forme de dispensaires éducatifs. En 1897, il fut rejoint par Camille Guérin, vétérinaire qui avait travaillé sur la tuberculose en Allemagne. A partir de 1902, ensemble ils étudièrent l'infection tuberculeuse des bovins produite par voie orale et se préoccupèrent plus particulièrement des modalités de pénétration des bacilles bovins virulents au niveau de la muqueuse digestive. Par ailleurs, à partir de 1904, en collaboration avec H. Vallée et Rossignol, ils étudièrent la protection acquise induite par le Bovo-vaccin (bacille humain légèrement atténué) suivant la technique de Berhing, après administration par voie veineuse à des veaux de six mois. Les conclusions de ces études confirmèrent qu'à côté d'une certaine protection, de faible durée, cette méthode présentait un risque majeur: l'excrétion par le lait et les selles de bacilles tuberculeux humains. Malgré la connaissance de tous les échecs des différentes tentatives pour atténuer les bacilles humains virulents,

de nouvelles et nombreuses tentatives furent entreprises sans plus de succès. Mais en 1908, une observation fortuite allait les mettre sur le chemin de la découverte. Ce fut l'obtention d'une émulsion bacillaire finement dispersée grâce à l'ajout d'une goutte stérile de bile de bœuf dans le milieu de culture qui fut le point de départ de cultures d'où devait dériver le BCG. Après de très nombreuses tentatives pour obtenir un milieu de culture approprié, le choix définitif se fit sur des morceaux de pommes de terre cuits dans la bile de bœuf pure, contenant 5% de glycérine et maintenus à 38 °C dans un excès de bile. Comme le signalait Camille Guérin [2], après quelques hésitations les bacilles bovins se mirent à proliférer et les cultures purent ainsi être transplantées de 3 semaines en 3 semaines sur du milieu neuf. Mais au bout de quelques mois, les colonies types de bacilles bovins, de sèches et granuleuses (*rough*) devinrent visqueuses, lisses, humides et blanches (*smooth*) de façon permanente. La virulence de chacune des subcultures était évaluée sur des veaux de six à douze mois. Après une légère augmentation initiale, les bacilles issus des subcultures *smooth* perdirent graduellement leur virulence et après le 30<sup>e</sup> passage, ces bacilles devinrent totalement avirulents, comme le montrèrent de nombreux essais faits sur les vaches, les rongeurs de laboratoire et les singes. Ces ca-

ractéristiques phénotypiques furent conservées jusqu'au 230<sup>e</sup> passage après treize ans de subcultures successives, et caractérisèrent la souche définitive appelée alors bacille bilié de Calmette-Guérin. Mais avant d'en arriver là, que de controverses et quel acharnement dans le travail pour démontrer la stabilité de cette souche, son absence de réversion vers la virulence, donc son atténuation permanente et surtout sa capacité protectrice. Des passages répétés de cobaye à cobaye, avec de fortes ou de faibles doses, par voie intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale ne furent jamais associés à l'isolement d'une souche ayant regagné sa virulence initiale. L'injection intraveineuse de

3mg de bacilles bovins virulents ( $1,2 \times 10^8$  bacilles vivants) entraînait régulièrement chez les veaux de six mois une granulie pulmonaire aiguë mortelle en 4 à 6 semaines. Les bacilles cultivés sur bile, après le 30<sup>e</sup> passage, inoculés par la même voie et à des doses de 1 à 5 mg n'entraînaient aucune affection clinique ni histologique prouvée lors des autopsies. Il en était de même avec des doses très élevées (200 mg). Par ailleurs, les veaux ainsi traités devenaient résistants aux inoculations infectantes avec les bacilles virulents. Dès 1912 furent entreprises des expériences qui montraient, par ailleurs, la résistance des génisses vaccinées mises en stabulation contaminante.

Une étable expérimentale (figure 1), où furent implantées des vaches contaminantes, contenait des jeunes génisses vaccinées, intercalées avec des génisses témoins. Au bout de 18 mois, alors que la majorité des génisses témoins étaient atteintes de lésions tuberculeuses, aucune génisse vaccinée par le BCG ne montraient de lésions tuberculeuses. Par ailleurs, les différentes expériences montrèrent que l'inoculation des bacilles atténués pouvait être réalisée chez les jeunes veaux par voie orale, veineuse ou sous-cutanée. Cette dernière voie semblait la plus efficace. Les différentes démonstrations de l'acquisition d'une protection après vaccination chez les bovins furent accompagnées d'essais de protection chez les cobayes et chez les lapins avec le même succès. Il fut proposé aux éleveurs, dès 1921, de protéger leurs troupeaux infectés par la vaccination de tout veau nouveau-né, les expériences en grandeur nature dans des fermes expérimentales ayant montré le bénéfice de cette vaccination [2].

Par ailleurs, plusieurs essais préliminaires avaient fourni la preuve de l'innocuité du BCG (1 à 5 mg) par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale chez les macaques. Mais, avant d'étendre les essais de vaccination préventive qui avaient été réalisés chez quelques nourrissons, il parut indispensable d'évaluer la protection induite par le BCG de différentes espèces de singes maintenus dans des conditions expérimentales contrôlées et sans faille. C'est ce qui fut réalisé en collaboration avec le docteur Wilbert de l'institut Pasteur de l'ex-Guinée française [2]. Comme pour l'expérience des génisses en stabulation contaminante, les jeunes singes (chimpanzés, pithéciens) vaccinés par voie orale (3 fois 50 mg) ou par voie sous cutanée (1 fois 50 mg) cohabitaient dans la même cage, d'une part, avec un singe de même espèce infecté par voie orale et, d'autre part, avec un ou deux singes témoins. Les différents singes infectés et les témoins dans leur grande majorité dé-cédèrent de tuberculose. Aucun singe vacciné ne mourut de tuberculose. Il était ainsi clairement

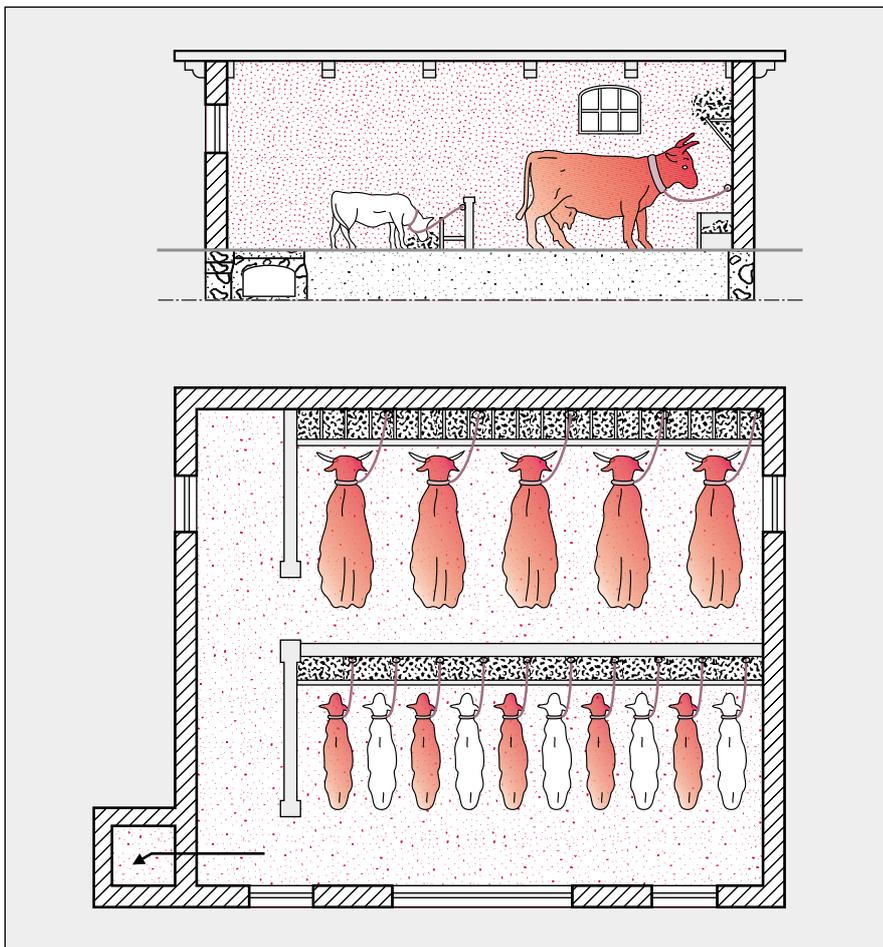


Figure 1. **Dessin représentant une étable pour l'infection tuberculeuse expérimentale par cohabitation.** En rouge, les vaches contaminantes et les veaux non protégés par la vaccination, intercalés avec les veaux vaccinés (en blanc). (D'après [2].)

démontré que l'inoculation ou l'ingestion de BCG, même de doses massives (100 mg de bacilles vivants atténués), était inoffensive pour les chimpanzés et les pithéciens (babouins, callitriches, patas, cerco-cèbes). L'injection sous-cutanée d'une forte dose s'accompagnait d'un abcès froid qui guérissait sans complication. En outre, ces singes pouvaient être aisément prémunis par une seule injection sous-cutanée de BCG, ou par cinq ingestions, contre l'infection tuberculeuse à laquelle ils étaient exposés lors de la cohabitation continue et étroite avec des singes artificiellement infectés et contagieux.

Parallèlement, les connaissances épidémiologiques touchant la mortalité infantile liée à la tuberculose permirent de mesurer ses méfaits, tout particulièrement chez les nourrissons vivant dans des foyers où l'un des parents était atteint : sur 100 décès avant 1 an, 25 à 50 étaient liés à l'infection tuberculeuse. En 1921, devant les résultats expérimentaux obtenus, le docteur Weill-Hallé demandait à A. Calmette la possibilité de faire un essai clinique de prémunition par le BCG chez des nourrissons fatalement exposés.

En juillet de la même année, chez un premier nourrisson, né d'une mère tuberculeuse morte à la naissance de l'enfant, et qui devait être élevé par une grand-mère elle-même tuberculeuse, le BCG fut administré aux 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours après la naissance. Bien que vivant dans un foyer tuberculeux, cet enfant se développa normalement, sans présenter de lésion tuberculeuse. Après une période d'observation de six mois montrant la tolérance et l'effet bénéfique de la vaccination, celle-ci fut étendue à d'autres nouveau-nés de l'hôpital de la Charité à Paris, exposés aux mêmes conditions. Une première série de vaccinations, de juillet 1921 à juin 1922, porta sur 120 nourrissons, dont 80 furent revus quatre ans plus tard : ils étaient en bonne santé, vingt-quatre d'entre eux vivaient en milieu contaminé. Cette première expérience montrait à la fois l'innocuité du BCG et sa possible efficacité. De juillet 1922 à la fin juin 1924, le docteur Weill-Hallé et le professeur Turpin vaccinèrent

une autre série d'enfants. Sur les 317 enfants vaccinés, 236 provenaient de milieux apparemment non contaminés et 77 de parents tuberculeux. Sur les 14 décès relevés, 1 seul concernait une atteinte tuberculeuse chez un enfant vivant en milieu contaminé. Ces résultats étaient communiqués le 24 juin 1924 à l'Académie de Médecine de Paris. Aussitôt, affluèrent les demandes de vaccin, tant de France que de l'étranger. Le 1<sup>er</sup> juillet 1924, était alors créé à l'institut Pasteur le premier centre de fabrication et de distribution gratuite de BCG [2].

En février 1927, apparut le rapport de M. Moine (statisticien du Comité national de Défense contre la Tuberculose) auquel avait été confiée l'analyse des différentes fiches individuelles des enfants vaccinés par le BCG.

Sur 21 200 enfants vaccinés, 970 enfants de 0 à 1 an étaient enregistrés comme ayant vécu dans un foyer tuberculeux. Parmi ceux qui avaient été vaccinés 1 à 2 ans auparavant, la mortalité globale était de 8,9 % et la mortalité tuberculeuse de 0,8 % ; aucune mortalité par tuberculose n'était enregistrée chez les enfants vaccinés depuis plus de 2 ans. Prenant en compte les décès par causes non spécifiées comme pouvant être attribués par défaut à la tuberculose, M. Moine chiffrait alors la mortalité tuberculeuse pour l'ensemble des 970 enfants vaccinés et vivant dans un milieu infecté, à 3,9 %, chiffre très largement inférieur au taux moyen de mortalité des enfants de la même catégorie non vaccinés, qui était de 24 % pour l'ensemble du territoire français et de 33 % à Paris. En 1929, fut connu le rapport fait par Heimbeck [3] en Norvège qui concluait à l'efficacité du BCG comme vaccin antituberculeux dans un groupe de 355 infirmières. Malgré l'accumulation des résultats favorables, obtenus en France et à l'étranger, un scepticisme concernant l'innocuité et l'efficacité du BCG persistait, relancé périodiquement, soit par des critiques méthodologiques (absence d'essais contrôlés statistiquement valables – Greenwood en 1928 [4] –, soit par la proclamation d'isolement de souches virulentes à partir des cultures de BCG (Petroff en 1929 [5]).

C'est alors qu'éclata en 1929 ce qui fut appelé le *désastre de Lübeck*. Une commission d'enquête, en 1932 [6], établira que sur les 240 enfants qui avaient été vaccinés par voie orale par le même lot de BCG, 72 (30 %) étaient morts de tuberculose, 127 (53 %) avaient fait une tuberculose clinique avec guérison et 41 (17 %) n'avaient présenté aucun signe clinique mais une conversion tuberculeuse. De même, cette commission d'enquête établira que la souche de BCG utilisée avait été contaminée par une souche virulente de *M. tuberculosis* (souche Kiel ; facilement identifiable en culture par son caractère pigmentaire) et qui avait été manipulée dans le laboratoire produisant le vaccin.

Malgré les résultats de cette commission d'enquête, excluant toute responsabilité du BCG dans ces événements, et les conclusions des réunions d'experts internationaux (bactériologistes, cliniciens, vétérinaires), en 1928 à Paris et en 1930 à Oslo, il fallut attendre juin 1948 pour que soit reconnue de façon définitive l'innocuité du BCG [7], et que puissent alors débiter les vastes campagnes de vaccination antituberculeuse, ce que ne vit pas Albert Calmette qui mourut le 29 octobre 1933.

### De 1933 à 1980 : l'héritage d'Albert Calmette

Un premier aspect à signaler concerne l'amélioration technologique de la réalisation des vaccinations. Alors qu'initialement la voie d'administration recommandée par Calmette, en particulier pour les nouveau-nés, était la voie orale, les enfants plus âgés recevant une injection sous-cutanée, Wallgren recommandait, dès 1928, la voie intradermique qui permettait de diminuer en très grande majorité les incidents locaux ou locorégionaux de la voie sous-cutanée [8]. C'est cette technique qui est recommandée actuellement par l'OMS. Mise au point par Rosenthal [9] une variante vit le jour en 1937 qui consistait à administrer le vaccin grâce à un multipuncteur, en particulier chez les nouveau-nés et le nourrisson. Un deuxième apport technologique très

important a été la conservation des souches de BCG sous forme lyophilisée [10]. Ainsi afin de prévenir toute modification ultérieure liée aux subcultures nécessaires à la préparation du vaccin, le passage traditionnel des souches sur pommes de terre bilité a été abandonné au profit de lots de semence lyophilisés, servant alors de lots primaires et de source aux lots secondaires, pour la production des vaccins. La méthode de préparation du vaccin a été standardisée, et la très grande majorité des laboratoires producteurs utilisent la même technologie de production et de contrôle de qualité, suivant les recommandations de l'OMS [11]. Mais avant cette stabilisation les souches filles de BCG ont dérivé dans le temps, aboutissant à des phénotypes et génotypes différents suivant la technique utilisée et la sélection des souches vaccinales.

Un deuxième aspect à signaler est le développement mondial de la vaccination. A partir de 1948, sous l'égide de l'UNICEF et de l'OMS, ont commencé les grandes campagnes de masse de vaccination par le BCG. On note qu'entre 1951 et 1961, sur 800 millions de personnes concernées, 45 millions avaient été testées avec la tuberculine, dans 41 pays, et 180 millions avaient reçu le BCG. Depuis cette période, la vaccination par le BCG a été largement utilisée dans beaucoup de pays pour leur programme de lutte antituberculeuse, car elle représentait la seule mesure applicable à grande échelle. En 1980, cette vaccination était réalisée dans environ 3/4 de la totalité des pays et territoires des cinq continents, parmi lesquels la quasi-totalité des pays du tiers-monde [12]. Elle était obligatoire dans 68 pays et officiellement recommandée dans 118 pays et territoires. L'échantillon de la population le plus largement vacciné est constitué par les nouveau-nés et les enfants, en particulier ceux d'âge scolaire.

Le troisième aspect concerne l'évaluation de l'efficacité vaccinale du BCG, à la fois sur le plan individuel (niveau de protection contre la maladie tuberculeuse) et sur le plan collectif (diminution de l'incidence dans la population). De nombreux

essais d'évaluation du BCG ont été réalisés dès son application à l'homme.

En ce qui concerne les essais statistiquement contrôlés du BCG, au nombre de neuf et appliqués à des groupes d'individus en général comportant des adultes jeunes et des adultes, l'ensemble des résultats montre que l'efficacité observée varie de 0 % à 80 % [13]. Néanmoins, il ressort des différents essais que le BCG est efficace dans la protection contre les formes disséminées de tuberculose, comme la méningite tuberculeuse et la miliaire du petit enfant.

Les résultats concernant la protection contre la tuberculose pulmonaire de l'adolescent et de l'adulte jeune sont plus discordants et n'entraîneraient une protection que chez 50 % des vaccinés. D'autres études ont montré que par ailleurs la vaccination des enfants par le BCG n'entraînait au sein d'une communauté aucune modification dans la transmission des bacilles, donc pas de diminution de l'incidence de la tuberculose maladie, au contraire de la chimiothérapie antituberculeuse prescrite à tout malade atteint de tuberculose pulmonaire active contagieuse.

A la suite de l'analyse exhaustive des résultats obtenus au cours des diffé-

rents essais contrôlés, et malgré les résultats désastreux de celui relatif au dernier effectué en Inde (Chingleput), l'OMS recommandait en 1980 la poursuite de la vaccination intégrée dans la lutte antituberculeuse, en particulier pour les nourrissons et les enfants. Néanmoins, il admettait la nécessité d'une politique vaccinale adaptée aux différentes situations géographiques rencontrées dans les différents pays.

Enfin le quatrième aspect concerne l'élargissement des indications du BCG. Son rôle comme vaccin potentiel contre la lèpre – dont les premiers essais chez l'homme sont contemporains de celui réalisé pour la lutte contre la tuberculose [16] – a été remis en question du fait des résultats obtenus après différents essais contrôlés, car la même variabilité des résultats a été observée. Un deuxième type d'indication a été envisagé, concernant le pouvoir immunostimulant du BCG en tant que traitement adjuvant de certains processus tumoraux. Après un certain nombre d'espoirs légitimes quant à son efficacité, celle-ci n'a pu être prouvée que pour le traitement des cancers de la vessie qui représentent, dans ce cadre, l'indication majeure du BCG depuis 1976 [15].

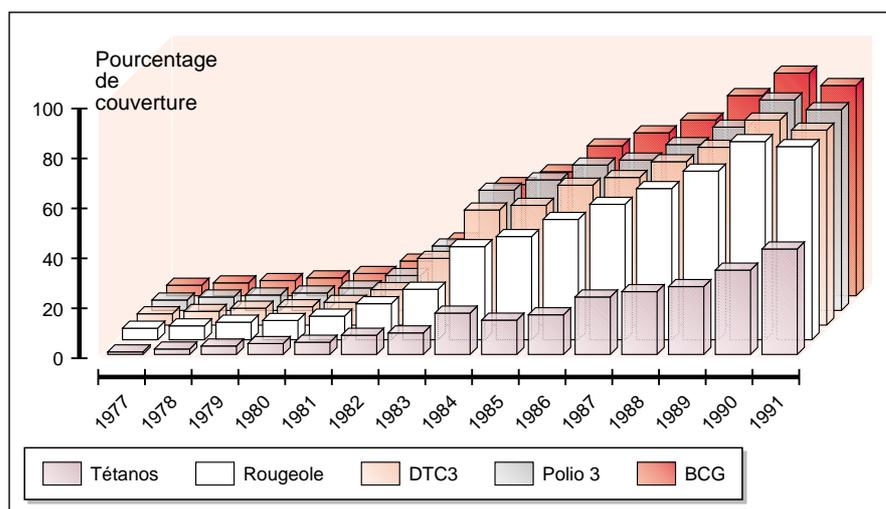


Figure 2. **Couverture vaccinale des enfants de moins de douze mois (1977-1991).** Données extraites du système d'information du programme élargi de vaccination, publiées dans le Relevé Épidémiologique Hebdomadaire de l'OMS du 8 janvier 1993. DTC: diphtérie, tétanos, coqueluche.

## De 1980 à nos jours

Suivant les résultats publiés récemment par l'OMS, le BCG représente le vaccin le plus utilisé dans le monde [16]. En 1993 dans 172 pays où la vaccination est employée, 85 % des nourrissons ont reçu le BCG (figure 2). La couverture moyenne va de 62 % en Afrique à 92 % en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental. La vaccination par le BCG est systématique dans les pays en voie de développement, alors qu'elle a cessé, ou est devenue moins fréquente dans de nombreux pays industrialisés d'Europe occidentale ou d'Amérique du Nord. Les politiques varient selon le pays et les régions, de même que les préparations vaccinales. Lorsque le BCG est utilisé, le vaccin est administré le plus souvent à la naissance ou avant l'âge de 1 an. Cette capacité d'être inoculé très tôt permet d'obtenir la couverture la plus large possible. Dans certains pays, une revaccination intervient à l'entrée à l'école, avec ou sans vérification de la réponse cutanée à la tuberculine.

A partir des années 1984-1985 ont commencé à être publiés des articles faisant état d'une augmentation de fréquence des tuberculoses chez les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),

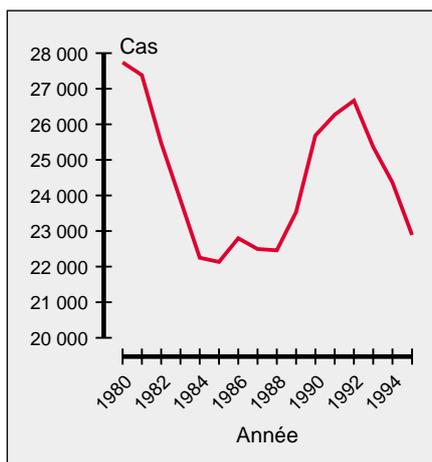


Figure 3. **Nombre de nouveaux cas annuels de tuberculose notifiés entre 1980 et 1995 aux États-Unis.** Données du CDC (Centers for disease control and prevention) d'Atlanta.

en particulier dans les pays (États-Unis d'Amérique) où cette infection semblait émerger [17]. Cette extension du nombre de nouveaux cas de tuberculose-maladie a été parfaitement décelée à partir de l'année 1985, comme cela apparaît dans la figure 3. Si aucune différence significative n'a été montrée quant à la plus ou moins grande transmissibilité de *M. tuberculosis* entre les populations VIH<sup>+</sup> et VIH<sup>-</sup>, l'émergence de véritables épidémies de tuberculoses nosocomiales mettant en jeu la vie des patients VIH<sup>+</sup> et du personnel soignant a dramatisé la perception que l'on avait de la tuberculose. Elle a encore été aggravée par la publication de l'émergence de bacilles tuberculeux multirésistants, en particulier vis-à-vis de l'isoniazide et de la rifampicine.

Sont apparues alors deux notions importantes pour la lutte contre la tuberculose : la première concerne l'application supervisée des traitements (appelée DOT : *directly observed therapy*) et, la seconde, la possible utilisation du BCG (ou de tout nouveau vaccin antituberculeux) comme moyen prophylactique [19].

Du fait de cette nouvelle perception et d'une apparente faible efficacité protectrice du BCG, de nombreuses approches moléculaires et génétiques des relations hôte-BCG se sont développées afin de proposer de nouveaux vaccins.

Ces approches correspondent à la nécessité de bien comprendre les interrelations qui peuvent permettre, d'une part, à l'hôte de se défendre vis-à-vis du BCG et de *M. tuberculosis* et, d'autre part, d'optimiser la connaissance des antigènes (épitopes protecteurs) produits par le vaccin actuel. Une approche complémentaire vise à déterminer les facteurs de pathogénicité de *M. tuberculosis* et, par manipulation génétique, de produire des souches avirulentes, non pathogènes, capables d'induire une réponse protectrice.

Les études expérimentales chez l'animal (en majorité la souris) ont montré le rôle essentiel des médiateurs cellulaires (interféron gamma : IFN $\gamma$ ; *tumor necrosis factor*  $\alpha$  : TNF  $\alpha$ ; et interleukine-12 : IL-12) dans les méca-

nismes de défenses vis-à-vis des mycobactéries pathogènes. Ces médiateurs sont élaborés à la suite d'une série de cascades de signalisation, d'activation et de différenciation, impliquant les cellules macrophagiques, les cellules dendritiques, les cellules lymphocytaires (*natural killer* : NK; lymphocytes T – inflammatoires et cytotoxiques ayant des récepteurs T de type  $\alpha\beta$  ou  $\delta\gamma$ ). Une publication récente [20] a mis en évidence le rôle majeur joué par l'IFN $\gamma$  dans la susceptibilité des enfants qui présentent des BCGites disséminées mortelles, malgré l'emploi d'une chimiothérapie efficace. Un des déficits possibles a été caractérisé sous la forme d'un déficit transmis, autosomique et récessif, qui entraîne l'absence d'expression de la sous-unité R1 du récepteur de l'IFN $\gamma$ . Ce phénotype peut être associé à un défaut génétique lié à plusieurs types de mutations dans un des allèles du gène de l'IFN $\gamma$  R1, ce qui entraîne une invalidation génique totale (ou *knock-out*) chez les enfants homozygotes.

Parmi les nouvelles voies vaccinales antituberculeuses qui s'ouvrent actuellement, plusieurs pistes sont envisagées. La première est relative à la sélection d'antigènes impliqués dans la protection. Plusieurs antigènes-candidats solubles ont démontré une certaine efficacité dans les modèles expérimentaux (souris, cobaye). L'obligation de les associer à un adjuvant peut être une limitation chez l'homme. La deuxième piste concerne l'atténuation de la virulence de *M. tuberculosis* ayant conservé une immunogénicité protectrice, mais aucun résultat probant de protection n'a été obtenu à l'heure actuelle. La troisième direction s'oriente vers la possibilité d'atténuation de la virulence résiduelle du BCG afin de pouvoir l'utiliser en cas de déficit immunitaire. De même l'emploi du BCG recombinant présentant des épitopes d'intérêt, associé à la production de cytokines sélectionnant une réponse favorable de longue durée, a été envisagé après quelques résultats expérimentaux intéressants. Enfin la dernière approche consiste dans l'utilisation d'injections intramusculaires d'ADN plasmatique (ADN nu) codant pour

une protéine d'intérêt. Les résultats expérimentaux d'une telle approche ont montré une capacité protectrice équivalente à celle du BCG.

Néanmoins ces différentes approches, issues des progrès technologiques et conceptuels doivent être confrontées aux réalités du terrain. Et si l'utilisation de tels vaccins devait être envisagée, il est évident que le poids financier et éthique d'une démarche d'évaluation pour démontrer leur capacité supérieure à celle du BCG actuel doivent être pris en compte. Il devient alors primordial de développer nos connaissances sur les mécanismes de la protection antituberculeuse et d'en dégager des marqueurs individuels permettant d'affirmer la protection acquise postvaccinale. Que les démarches acharnées de Calmette et de Guérin, pour s'assurer d'une protection et de l'innocuité de leur souche vaccinale, nous soient un exemple dans la poursuite de nos investigations qui doivent aboutir à la mise en œuvre d'une immunisation effective contre toutes les formes de tuberculose ■

## RÉFÉRENCES

1. Guérin C. The history of BCG. In: Rosenthal SR, ed. *BCG vaccine: tuberculosis and cancer*. Littleton, Massachusetts: PSG Publ CO, 1980: 35-43.
2. Calmette A. *La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG*. Paris: Masson, 1927.
3. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves infirmières de l'hôpital Ulleval à Oslo (Norvège). *Ann Inst Pasteur* 1929; 43: 1229-32.
4. Greenwood N. Professor Calmette's statistical study on BCG vaccination. *Br Med J* 1928; 1: 793-5.
5. Petroff SA, Branch A, Steenken W. A study of bacillus Calmette-Guérin. *Am Rev Tuberc* 1929; 19: 9-18.
6. The Lübeck disaster. *Lancet* 1932; I: 365.
7. First International Congress BCG. Institut Pasteur Paris, 18-23 juin 1948.
8. Wallgren A. Intradermal vaccinations with BCG virus. *JAMA* 1928; 91: 1876-82.
9. Rosenthal SR. The multiple puncture method of BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1939; 39: 128-32.
10. Ungar J, Muggleton PN, Dubley JAR, Griffiths MI. Preparation and properties of a freeze dried BCG vaccine of increased stability. *Br Med J* 1962; ii: 1086-9.
11. OMS, Expert Committee on biological standardisation, eighteen report. *OMS Ser Rapp Techn* 1966; n° 329.
12. Fine PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988; 44: 691-703.
13. Fine PEM. The BCG story: lessons from the past and implication for the future. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (suppl 2): S 353-9.
14. Lagrange PH. BCG et lèpre. *Bull Soc Path Exot* 1983; 76: 236-42.
15. Morales A, Eideinger D, Bruce AW. Intracavitary bacille Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-4.
16. WHO. Expanded programme on immunization. *Weekl Epidemiol Rec* 1993; 68: 1-8.
17. Telzak EE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am* 1997; 81: 345-60.
18. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-21.
19. CDC. Use of BCG vaccine in the control of tuberculosis; a joint statement by the AGP and the advisory committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1988; 37: 663-75.
20. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, et al. Interferon gamma receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1956-61.

### Philippe H. Lagrange

*Professeur des universités, Praticien hospitalier, Chef de service. Service de microbiologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.*

### TIRÉS À PART

P.H. Lagrange.

